

Mestrado Integrado em Medicina

CIRURGIA VASCULAR

Fenómeno de Raynaud Secundário – Fatores de Risco e Preditivos de Úlceras Digitais

Sofia Daniela Pereira Mesquita

M

2018



Sofia Daniela Pereira Mesquita – N° aluno 201203372

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Endereço eletrónico: sofiadpmesquita@gmail.com

Fenómeno de Raynaud Secundário – Fatores de Risco e Preditivos de Úlceras Digitais

CASE-REPORT

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar

Orientador:

Prof. Doutora Ivone Fernandes Santos da Silva
Assistente Graduada de Cirurgia Vascular
Professora Associada da disciplina de Cirurgia
II do Mestrado Integrado em Medicina no
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/
Centro Hospitalar do Porto, Porto, Portugal

Maio, 2018

Fenómeno de Raynaud Secundário – Fatores de Risco e Preditivos de Úlceras Digitais

CASE-REPORT

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de
Ciências Biomédicas Abel Salazar

Autora: Sofia Daniela Pereira Mesquita

Sofia Daniela Pereira Mesquita

Orientadora: Prof. Doutora Ivone Fernandes Santos da Silva

Ivone Fernandes Santos da Silva

Maio, 2018

Agradecimentos

À Prof. Doutora Ivone Silva pela disponibilidade e ajuda na concretização desta dissertação, por todos os conselhos e valiosos contributos para o trabalho.

Aos meus pais por todo o apoio e incentivo ao longo de todo o meu percurso académico. Sem eles nada teria sido possível.

Resumo

O Fenómeno de Raynaud (FR) é uma manifestação clínica comum que se caracteriza por episódios reversíveis de isquemia digital periférica associada a vasoespasma paroxístico, relacionado com a exposição ao frio ou stress emocional. Pode ser classificado em primário (FRP) – idiopático, traduzindo-se numa resposta fisiológica exagerada; ou em secundário (FRS) – se associado a uma doença ou condição subjacente. A patogénese do FR ainda não é totalmente conhecida. Estudos recentes apontam para três componentes que podem contribuir para descrever o seu mecanismo, sendo eles o componente vascular, neural e intravascular.

O prognóstico, no caso do FRS, está relacionado com a doença subjacente, com a gravidade da isquemia e eficácia do tratamento para restaurar o fluxo sanguíneo, sendo as úlceras digitais uma das consequências possíveis.

As úlceras digitais constituem um significativo problema clínico, uma vez que têm um elevado impacto na qualidade de vida dos doentes. Estas são extremamente dolorosas, de difícil tratamento e lenta recuperação. As úlceras digitais são mais frequentes nos doentes com esclerose sistémica, apresentando alto risco de infeção e necessidade de hospitalização. A recorrência é, também, elevada.

Os métodos diagnósticos da doença vascular nos doentes cm FRS revelam, ainda escassa informação, apresentando muitas limitações. Desta forma, é necessário o reconhecimento de ferramentas de avaliação simples e capazes de identificar, precocemente, os doentes com FR em risco de desenvolver complicações vasculares isquémicas periféricas, permitindo a instituição de uma terapêutica-alvo preventiva.

Neste case-report apresenta-se o caso de uma mulher de 53 anos com diagnóstico de esclerose sistémica de forma cutânea limitada, ACA positivo, com predomínio de sintomas cutâneos com episódios recorrentes de FR (desde os 18 anos), esclerodactilia, *puffy fingers*, *pitting* digital e úlceras digitais. Sem outro envolvimento orgânico. Acompanhada para seguimento da evolução da ES, manutenção e deteção precoce de complicações relacionadas (UD duas a três vezes por ano).

Palavras-chave: Fenómeno de Raynaud, esclerose sistémica, úlceras digitais, complicações isquémicas, doenças vasculares periféricas, doenças do tecido conjuntivo, capilaroscopia, autoanticorpos.

Abstract

The Raynaud Phenomenon (RP) is a common clinical manifestation characterized by reversible episodes of peripheral digital ischemia associated with paroxysmal vasospasm related to exposure to cold or emotional stress. It can be classified in primary (PRP) - idiopathic, translating into an exaggerated physiological response; or secondary (SRP) - if associated with an underlying disease or condition. The pathogenesis of RP is not fully understood yet. Recent studies point to three components that may contribute to describe its mechanism: vascular, neural and intravascular components.

The prognosis, in SRP, is related to the underlying disease, the severity of ischemia and the efficacy of the treatment to restore blood flow, with digital ulcers being one of the possible consequences.

Digital ulcers are a significant clinical problem, since they have a high impact on patients' quality of life. These are extremely painful, difficult to treat and slow to recover. Digital ulcers are more frequent in patients with systemic sclerosis (SS), presenting a high risk of infection and need for hospitalization. Recurrence is also high.

The diagnostic methods of vascular disease in SRP patients reveal little information yet presenting many limitations. Thus, it is necessary the recognition of simple evaluation tools capable of early identification of RP patients at risk of developing peripheral ischemic vascular complications, allowing a preventive target therapy.

This case-report presents the case of a 53-year-old woman diagnosed with limited cutaneous systemic sclerosis, ACA positive, with a predominance of cutaneous symptoms with recurrent episodes of RP (since she was 18-year-old), sclerodactyly, puffy fingers, digital pitting and digital ulcers. No other organic involvement. SS follow up for maintenance and early detection of related complications (DU two to three times a year)

Keywords: Raynaud's phenomenon, systemic sclerosis, skin ulcers, ischemic complications, peripheral vascular diseases, connective tissue diseases, capillaroscopy, autoantibodies.

Abreviaturas

AAV – Anastomoses Arteriovenosas
ACA – Anticorpo Anticentrómero
ANA – Anticorpo Antinuclear
Anti-Pol III – Anticorpo AntiRNA polimerase III
ARAs – Bloqueadores dos Recetores da Angiotensina II
ATA-1 – Anticorpo Anti-topoisomerase-1
BCC – Bloqueadores dos Canais de Cálcio
CGRP – Peptídeo Relacionado ao Gene da Calcitonina
CML – Células Musculares Lisas
DTC – Doenças do Tecido Conjuntivo
EDA – Endoscopia Digestiva Alta
ES – Esclerose Sistémica
EUSTAR – *European Scleroderma Trials and Research*
FR – Fenómeno de Raynaud
FRP – Fenómeno de Raynaud Primário
FRS – Fenómeno de Raynaud Secundario
HTA – Hipertensão Arterial
ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
NO – Óxido Nítrico
PDE – Inibidores da Fosfodiesterase
PDGF – Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PFR – Provas Funcionais Respiratórias
TGF – Fator de Transformação do Crescimento
UD – Úlceras Digitais
VEGF – Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

Índice

Agradecimentos.....	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Abreviaturas	iv
Índice	v
Lista de Tabelas	vi
Lista de Figuras	vii
Introdução	1
Metodologia	1
Enquadramento Teórico.....	2
Fenómeno de Raynaud – Definição e Classificação	2
Fenómenos de Raynaud – Epidemiologia	3
Fenómeno de Raynaud – Patogénese	3
<i>Fenómenos Estruturais</i>	4
<i>Fenómenos Intravasculares</i>	5
<i>Fenómenos Neurais</i>	5
Fenómeno de Raynaud – Diagnóstico	6
<i>Avaliação Clínica</i>	6
<i>Capilaroscopia</i>	8
Estudo imunológico – Autoanticorpos	9
Fenómeno de Raynaud – Tratamento	10
Apresentação do Caso Clínico	12
Discussão	15
Conclusão.....	18
Anexo I	20
Poster “Digital Ulcers in Scleroderma: A Challenge in daily clinical practice - Strategy for management and treatment of DUs”	20
Bibliografia.....	21

Lista de Tabelas

Tabela 1 The ACR-EULAR Criteria for the classification of Systemic Sclerosis..... 7

Tabela 2 Definitions of the SSc classification criteria items..... 8

Lista de Figuras

Figura 1 Úlceras Digitais com três meses de evolução 12

Figura 2 Padrão de capilaroscopia. Normal (a) Capilares dilatados (b)
Microhemorragias (c) Distorção capilar e angiogénese (d) 13

Introdução

O Fenómeno de Raynaud (FR) é uma manifestação clínica comum, traduzida por vasoespasma recorrente dos vasos que irrigam os dedos, na maioria das vezes provocado pela exposição ao frio ou estímulos emocionais. Pode ser primário (idiopático) ou secundário a diversas doenças, incluindo doenças do tecido conjuntivo (DTC), como esclerose sistémica (ES).

As úlceras digitais (UD) são uma complicação grave do FR, são frequentemente múltiplas, extremamente dolorosas, recorrentes, incapacitantes, com um elevado impacto na qualidade de vida e na capacidade funcional.

Assim o estudo da patogénese, da história natural e da eficácia e tolerabilidade aos tratamentos implementados torna-se fundamental na determinação da evolução desta condição clínica.

Deste modo, o objetivo desta dissertação de mestrado cursa pela identificação dos fatores de risco e preditivos para o desenvolvimento de úlceras digitais em doentes com Fenómeno de Raynaud Secundário e Esclerose Sistémica.

Metodologia

Com recurso ao motor de busca Pubmed, a pesquisa será elaborada com base na seguinte formulação de palavras MeSH: Raynaud's phenomenon, systemic sclerosis, skin ulcers, ischemic complications, peripheral vascular diseases, connective tissue diseases, CREST syndrome, capillaroscopy, autoantibodies.

Após esta fase serão aplicados filtros aos artigos obtidos. Sendo incluídos artigos publicados entre 9/2010-9/2017, escritos em língua inglesa, com delineamentos experimentais ou observacionais, realizados em humanos e que se enquadram dentro das seguintes tipologias de artigos: classical article; clinical trial; guideline; journal article; meta-analysis; practice guideline; review; scientific integrity review; systemic reviews.

Dos artigos obtidos após a aplicação dos filtros mencionados serão apenas selecionados aqueles que se encontrarem disponíveis na base de dados do Centro Hospitalar da Universidade do Porto (biblioteca virtual) e aqueles que sejam considerados relevantes para a concretização do enquadramento teórico do caso clínico que se propõe.

Aos artigos obtidos por este método acrescentam-se algumas exceções de artigos anteriores a 2010 considerados importantes para esta revisão e os livros "Oxford Textbook of Rheumatology" e "Oxford Handbook of Rheumatology".

Pretende-se ainda reportar um Caso Clínico ilustrativo da patologia abordada.

Enquadramento Teórico

Fenómeno de Raynaud – Definição e Classificação

O FR é uma doença vascular que se caracteriza por episódios reversíveis de isquemia digital periférica associada a vasoespasmo paroxístico dos pequenos vasos digitais envolvendo raramente o nariz, orelhas, mamilos e língua.¹ Este é precipitado por fatores físicos (frio), mecânicos (vibração) ou stress emocional.² E, manifesta-se clinicamente por dor e parestesias nos dedos das mãos e pés e pela sua mudança de cor: palidez (isquemia), cianose (desoxigenação) e eritema (hiperemia reativa).³ No entanto, este fenómeno tricolor pode não estar presente em todos os doentes, podendo por vezes ser apenas bifásico. Em 85% dos casos os sintomas afetam ambas as mãos e todos os dedos. Um episódio típico de FR dura aproximadamente 20 minutos mas pode-se prolongar por horas.⁴ O vasoespasmo ocorre diariamente em cerca de 60% dos doentes enquanto que em 10% pode ocorrer apenas uma a três vezes por mês e 1% refere apenas um a três episódios por ano.²

O FR pode ser classificado em Fenómeno de Raynaud Primário (FRP) – idiopático, traduzindo-se numa resposta fisiológica exagerada que não progride para dano irreversível dos tecidos sendo geralmente benigno; ou em Fenómeno de Raynaud Secundário (FRS) – diagnosticado quando existe uma doença ou condição subjacente associada,⁵ incluindo doenças do tecido conjuntivo (Esclerose Sistémica é a mais prevalente) aterosclerose, hipotireoidismo, compressão vascular extrínseca e muitas outras.⁶ Num estudo longitudinal, que incluiu 47 doentes com doenças do tecido conjuntivo, com seguimento médio de 3 a 29 anos, o FR estava presente no momento da apresentação inicial, diagnóstico e cumulativamente durante o seguimento em 74%, 89% e 96% dos doentes, respetivamente.⁷

No caso de FRS os episódios são tipicamente mais intensos, com maior frequência, mais dolorosos, assimétricos e associados a alterações estruturais macro e microvasculares.² A evolução da doença vascular oclusiva pode cursar com úlceras digitais, lesões de necrose e gangrena.⁸ A distinção entre estes dois tipos de FR é muito importante uma vez que a evolução clínica, tratamento e prognóstico é diferente.

O desenvolvimento de UD é uma complicação frequente e precoce na esclerose sistémica. Estudos demonstram que até 75% dos doentes terão o seu primeiro episódio de UD 5 anos após o primeiro sintoma não-FR, e 30% dos doentes experimentarão complicações de UD a cada ano. Em casos extremos, as UD levam à perda de dígitos como consequência de infeção e/ou doença

macrovascular associada. As UD têm um impacto significativo na qualidade de vida e no custo de prestação de cuidados.⁹

Fenómenos de Raynaud – Epidemiologia

Embora os resultados variem entre estudos principalmente devido a diferentes condições geográficas (uma vez que o clima influencia o surgimento desta condição), estima-se que a prevalência de FR na população geral seja de 3 a 5%.^{10,11}

O FRS é muito mais raro do que FRP, no entanto diversos estudos de follow-up de FR demonstraram uma incidência anual substancial (0.8%-6.7%) de doenças do tecido conjuntivo subjacentes, tais como Esclerose Sistémica (>90%), Lúpus Eritematoso Sistémico (30%), Artrite Reumatoide (20%), Síndrome de Sjögren e síndromes de sobreposição.^{5,12,13}

Uma vez que FR é muitas vezes a primeira manifestação de ES e precede por muitos anos o aparecimento de outras lesões sistémicas inerentes à doença, torna-se fundamental o screening precoce de ES.¹⁴ Num estudo do grupo *European Scleroderma Trials and Research* (EUSTAR), que incluiu 7655 doentes com ES, mais de 95% dos doentes apresentavam uma história de FRP, sem diferença observada entre doentes com forma cutânea limitada ou forma cutânea difusa (96,6% e 96,1%, respetivamente).⁷ Desta forma, o FR pode traduzir uma janela de oportunidade para diagnóstico precoce destas doenças.¹⁵ O prognóstico, no caso do FRS, está relacionado com a doença subjacente, com a gravidade da isquemia e eficácia do tratamento para restaurar o fluxo sanguíneo. No caso de doenças do tecido conjuntivo, especialmente ES, o FR pode ser bastante grave com um impacto major na qualidade de vida, com evolução para UD ou isquemia crítica.^{16,17}

Com maior frequência, o FR torna-se clinicamente aparente entre os 20 e 60 anos de idade, mas a doença também se pode manifestar na infância, na adolescência ou nos idosos. Nos casos de FRP este surge mais cedo (sendo comum entre os 15 e os 30 anos) quando comparado com o FRS que surge normalmente em doentes com mais de 40 anos.⁵ O papel dos fatores genéticos ainda não está claro. Uma predisposição poligénica em cerca de 30% dos doentes é sugerida por estudos em famílias e gémeos e pela diferença na prevalência de FR entre vários grupos étnicos. Um estudo observacional alemão relatou a ocorrência de associação entre história familiar positiva e a presença de FR em 3% dos casos.²

Fenómeno de Raynaud – Patogénese

A patogénese do FR ainda não está completamente compreendida uma vez que este fenómeno é sem sombra de dúvida muito complexo. No entanto, já foram feitos alguns

progressos e parte dos mecanismos envolvidos são, agora, conhecidos. Pensa-se que fenómenos vasculares, neurais, intravasculares assim como funcionais e estruturais estejam envolvidos.

Fenómenos Vasculares e Funcionais

A vasoconstrição cutânea induzida pelo frio é mediada por um aumento reflexo da atividade do sistema nervoso simpático e amplificação da resposta simpática induzida pelo frio local. As anastomoses arteriovenosas (AAV) são ricamente inervadas pelos nervos simpáticos. Em pessoas com FR a exposição ao frio pode provocar vasoconstrição de toda a rede vascular, incluindo as artérias a montante, que sofrem vasoespasmo, as AAV e arteríolas que fornecem suporte nutricional à pele.⁵

O FR ocorre quando o equilíbrio entre a vasodilatação e vasoconstrição é comprometido tendo a vasoconstrição um papel preponderante. A compreensão da causa deste desequilíbrio ainda é um dos desafios na compreensão da patogénese do FR. A maioria dos estudos tem-se focado no endotélio uma vez que a ativação endotelial ou o seu dano pode resultar em diminuição de síntese ou eficácia reduzida dos vasodilatadores, como o óxido nítrico (NO) e as prostaciclinas, ou no aumento da síntese de vasoconstritores, como a endotelina-1 e a angiotensina II.¹⁸

Em doentes com ES os níveis plasmáticos da dimetilarginina assimétrica (ADMA), um inibidor endotelial endógeno da sintetase de NO, estão aumentados o que resulta na diminuição da síntese de NO. Simultaneamente, a expressão de endotelina-1 está aumentada nestes doentes assim como de angiotensina II, havendo mais evidências deste efeito no FRP.¹⁹ No entanto, fatores vasculares e neuronais não devem ser considerados isoladamente pois vários estudos demonstram os seus efeitos sinérgicos e co-dependentes.⁶

Fenómenos Estruturais

A alteração da estrutura dos capilares pode ser claramente demonstrada por capilaroscopia onde alterações típicas de capilares dilatados e distorcidos, assim como zonas avasculares podem ser verificadas. Estas alterações estruturais e morfológicas dos capilares permitem a diferenciação entre FRP e FRS pois estas não existem no FRP.⁷ Uma percentagem reduzida de doentes, 1-2% por ano, com provável FRP pode evoluir para um síndrome do espectro da ES.⁶

Fenómenos Intravasculares

No caso da ES os fenómenos intravasculares têm uma ação mais de fatores contributivos do que de fatores causais. Entre os fatores intravasculares, a ativação plaquetária é a que tem um papel mais preponderante, no entanto a fibrinólise anormal, a síntese aumentada de trombina, a deformabilidade reduzida dos eritrócitos, a ativação dos leucócitos e o aumento da viscosidade sanguínea são outros fatores com importância nesta matéria.¹⁹ As plaquetas ativadas sintetizam fatores tais como VEGF, serotonina, TGF- β e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) que propiciam a fibrose. O stress oxidativo pode provocar danos endoteliais pelo mecanismo de peroxidação das membranas celulares fornecendo uma ligação entre fenómenos vasculares, intravasculares e fibrose. Esta ligação apresenta evidências mais sustentadas nos casos de FRS.²⁰

Fenómenos Neurais

Vários neurotransmissores diferentes e os respetivos recetores estão implicados na patogénese do FR, já que muitos desses neurotransmissores são mediadores da vasodilatação (peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, substância P, neuroquinina A e peptídeo intestinal vasoativo) ou vasoconstrição (agonistas adrenérgicos e fator de crescimento nervoso).¹⁰ Ambas as fibras nervosas sensoriais autonómicas e pequenas fibras nervosas estão envolvidas.²¹

O peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é um potente vasodilatador produzido por neurónios centrais e periféricos, que desencadeia a síntese intracelular de adenilato ciclase em células musculares lisas (CML) que aumenta o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), levando ao relaxamento das CML. A imunorreatividade do CGRP está reduzida em doentes com ES e FRP, mas esse efeito é mais pronunciado na ES.⁶

A inervação da pele tem dois tipos distintos de fibras nervosas simpáticas: (i) uma inervação simpática adrenérgica tradicional (norepinefrina) que inicia a vasoconstrição cutânea pela ativação de duas famílias distintas de recetores nas células musculares lisas vasculares, $\alpha 1$ e $\alpha 2$ -adrenoreceptores e (ii) uma inervação colinérgica simpática (acetilcolina) que induz vasodilatação.²² A resposta ao recetor adrenérgico $\alpha 2$ está aumentada nas artérias digitais, em comparação com a dos vasos proximais, é induzida pelo frio e está aumentada nas arteríolas de doentes com ES. Acredita-se que a sensibilidade ao frio seja devida ao recetor $\alpha 2C$ adrenérgico, que se desloca do complexo de Golgi para a superfície da célula em resposta ao frio. Este reposicionamento do recetor $\alpha 2C$ adrenérgico é induzido pela Rho quinase,²³ que por sua vez pode ser estimulada por espécies reativas de oxigênio produzidas nas células musculares lisas em

resposta ao frio.^{6,24,25} A vasoconstrição arteriolar também está associada ao aumento da atividade da proteína tirosina quinase e à fosforilação da tirosina tanto no caso de FRP como FRS. Mecanismos não adrenérgicos, como o neuropeptídeo Y, também podem contribuir para a vasoconstrição cutânea.¹³

Apesar do facto de a maioria dos doentes descreverem episódios de FR em resposta ao stress, o possível papel do sistema nervoso central na sua patogénese ainda não foi completamente estudado.

Fenómeno de Raynaud – Diagnóstico

Avaliação Clínica

Os testes laboratoriais fornecem informações importantes sobre as características hemodinâmicas e fisiológicas do FR, no entanto a avaliação clínica por meio da anamnese e do exame físico continua a ser a melhor abordagem para o diagnóstico. Assim, o diagnóstico de FR é baseado na história de dor ou parestesias associado a alteração de cor da pele dos dedos seja esta bi ou tri fásica e na exposição a fatores desencadeantes do FR. A maioria dos especialistas concorda que a alteração bifásica (palidez e cianose) é suficiente.⁵ Além do frio, outros fatores desencadeadores como o stress emocional foram considerados úteis, mas não necessários para fazer um diagnóstico de FR. Além disso, questionários padronizados, fotografias de episódios fornecidos pelos doentes, história de episódios em outros locais além das mãos, dormência e parestesias também foram considerados úteis, mas não necessários para fazer um diagnóstico de FR. Cartas de cores, histórico familiar e história de episódios induzidos por drogas ou induzidos por tabagismo não foram úteis. O número mínimo de episódios, o tempo de duração, uma mudança de cor bem demarcada e a exigência de uma avaliação médica não foram considerados essenciais para o diagnóstico.²⁶

Um exame físico completo deve ser realizado, com foco particular nos dedos das mãos e dos pés, procurando UD, cicatrizes de *pitting*, esclerodactilia, telangiectasias, alteração da textura da pele, calcinose e alterações tróficas da pele nas pontas dos dedos das mãos e dos pés. Os pulsos periféricos devem sempre ser verificados, de forma a detetar a presença de doença vascular proximal,⁶ avaliação da pressão arterial em ambos os braços (diferenças sugere estenose/oclusão vascular proximal) e pesquisa de costela cervical palpável.²⁷

Nos casos de FRS os episódios são mais intensos, dolorosos e assimétricos, as lesões isquémicas são frequentes, assim como características clínicas sugestivas de DTC (artrite, esclerodactilia, calcinose, *puff fingers*, telangiectasias). A tríade FR, anticorpo antinuclear (ANA)

positivo e alterações microvasculares diagnosticados por videocapilaroscopia periungueal são fundamentais para o diagnóstico de doença autoimune associada.¹⁰

Uma das principais causas de FRS é a ES. Os critérios da sua classificação foram recentemente revistos, tendo sido determinado que o espessamento da pele dos dedos que se estende proximal às articulações metacarpofalângicas é suficiente para que o paciente seja classificado como tendo ES; no entanto se este critério não estiver presente, são aplicados 7 itens adicionais com pesos variados para cada um: (i) espessamento da pele dos dedos, (ii) lesões na ponta dos dedos, (iii) telangiectasia, (iv) capilaroscopia periungueal anormal, (v) doença pulmonar intersticial ou hipertensão arterial pulmonar, (vi) FR (vii) autoanticorpos específicos da ES.²⁸ (Tabela I e Tabela II)

Tabela 1 The ACR-EULAR Criteria for the classification of Systemic Sclerosis

1. These criteria are applicable to any patient considered for inclusion in a SSc study.		
2. These criteria are not applicable to:		
a) Patients having a SSc-like disorder better explaining their manifestations, such as: nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft versus host disease, and diabetic cheiropathy.		
b) Patients with Skin thickening sparing the fingers		
Items	Sub-items	Weight / Score
Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (<i>sufficient criterion</i>)		9
Skin thickening of the fingers [^] (<i>only count the highest score</i>)	Puffy fingers	2
	Sclerodactyly of the fingers (distal to MCP but proximal to the PIPs)	4
Finger tip lesions [^] (<i>only count the highest score</i>)	Digital Tip Ulcers	2
	Finger Tip Pitting Scars	3
Telangiectasia		2
Abnormal nailfold capillaries		2
Pulmonary arterial hypertension and/or Interstitial lung Disease* (*Maximum score is 2)	PAH ILD	2
Raynaud's phenomenon		3
Scleroderma related antibodies** (any of anti-centromere, anti-topoisomerase I [anti-Scl 70], anti-RNA polymerase III) (**Maximum score is 3)	Anti-centromere	3
	Anti-topoisomerase I	
	Anti-RNA polymerase III	
TOTAL SCORE[^]:		

Patients having a total score of 9 or more are being classified as having definite systemic sclerosis.

[^] Add the maximum weight (score) in each category to calculate the total score.

Adaptada de: van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47

Tabela 2 Definitions of the SSc classification criteria items

Item	Definition
Skin thickening	Skin thickening or hardening not due to scarring after injury, trauma, etc.
Puffy fingers	Swollen digits - a diffuse, usually nonpitting increase in soft tissue mass of the digits extending beyond the normal confines of the joint capsule. Normal digits are tapered distally with the tissues following the contours of the digital bone and joint structures. Swelling of the digits obliterates these contours. Not due to other reasons such as inflammatory dactylitis.
Finger tip ulcers or pitting scars	Ulcers or scars distal to or at the PIP joint not thought to be due to trauma. Digital pitting scars are depressed areas at digital tips as a result of ischemia, rather than trauma or exogenous causes.
Telangiectasia	Telangiectasia(e) in a scleroderma like pattern are round and well demarcated and found on hands, lips, inside of the mouth, and/or large matt-like telangiectasia(e). Telangiectasiae are visible macular dilated superficial blood vessels; which collapse upon pressure and fill slowly when pressure is released; distinguishable from rapidly filling spider angiomas with central arteriole and from dilated superficial vessels.
Abnormal nailfold capillary pattern consistent with SSc	Enlarged capillaries and/or capillary loss with or without peri-capillary hemorrhages at the nailfold and may be seen on the cuticle.
Pulmonary arterial hypertension	Pulmonary arterial hypertension diagnosed by right heart catheterization according to standard definitions.
Interstitial lung disease	Pulmonary fibrosis on HRCT or chest radiograph, most pronounced in the basilar portions of the lungs, or presence of 'Velcro' crackles on auscultation not due to another cause such as congestive heart failure.
Raynaud's phenomenon	Self report or reported by a physician with at least a two-phase color change in finger(s) and often toe(s) consisting of pallor, cyanosis and/or reactive hyperemia in response to cold exposure or emotion; usually one phase is pallor.
Scleroderma specific antibodies	Anti-centromere antibody or centromere pattern on antinuclear antibody (ANA) testing; antitopoisomerase I antibody (also known as anti-Scl70 antibody); or anti-RNA polymerase III antibody. Positive according to local laboratory standards.

Adaptada de: van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47

Capilaroscopia

A capilaroscopia periungueal é uma técnica de imagem não invasiva utilizada para a avaliação “in vivo” da microcirculação.

Em condições normais ou no FRP (excluindo durante o teste de exposição ao frio), o padrão normal na capilaroscopia periungueal mostra uma disposição regular dos capilares ao

longo do leito ungueal.²⁹ Por outro lado, em indivíduos que sofrem de FRS, podem ser encontrados um ou mais dos seguintes achados na capilaroscopia: capilares dilatados (capilares gigantes), distorção capilar, angiogênese, diminuição do número de capilares ou zonas avasculares e microhemorragia.³⁰ Estes são importantes marcadores de progressão da doença e estão presentes em mais de 90% dos doentes com ES. A alteração dos padrões capilaroscópicos durante o seguimento de doentes com ES permite o uso desta técnica como uma ferramenta obrigatória para quantificar a microangiopatia.

A presença de capilares dilatados homogêneos ou irregulares (diâmetro > 50µm) representa uma das características mais precoces e distintivas de FRS, devendo ser considerada como um potencial marcador de microangiopatia. A dilatação microvascular pode representar uma resposta autorreguladora local à hipóxia tecidual e uma compensação das alterações morfológicas e funcionais na microcirculação, como diminuição da densidade capilar e hipoperfusão.³¹ À medida que a doença progride, é observada distorção da rede microvascular periungueal assim como microhemorragias locais. As microhemorragias representam, muitas vezes, a transição entre a presença de megacapilares e a subsequente perda destes. O número diminuído de ansas é considerado altamente específico para SRP.³⁰

A capilaroscopia foi descrita como a melhor ferramenta de previsão da transição do FRP para FRS,³² tendo sido descritos três tipos de modelos de classificação: modelo qualitativo, modelo semi-quantitativo e o modelo quantitativo.

Exames Não Invasivos

Outros métodos não-invasivos podem ser usados para fazer o diagnóstico diferencial entre FRP e FRS tendo por base a estrutura e função dos vasos digitais. Esses métodos incluem a termografia, a fluxometria laser-Doppler, a pletismografia, a pressão arterial digital, Eco-doppler arterial periférico, o índice de pressão tornozelo-braço e a medida da pressão sistólica dos dedos. No entanto, nenhuma dessas técnicas foi amplamente adotada na prática clínica e, atualmente, todas elas permanecem como ferramentas de pesquisa, com o objetivo de melhorar a precisão do diagnóstico e medir a progressão da doença e a resposta ao tratamento.⁶

Estudo imunológico – Autoanticorpos

Os autoanticorpos são geralmente encontrados em doenças do tecido conjuntivo e podem ser úteis para diagnosticar, categorizar e prever a probabilidade de certas complicações.

Estão presentes antes de quaisquer manifestações da doença e permanecem durante todo o curso da doença. Vários relatos descrevem a associação potencial entre autoanticorpos e UD.³³

Na ES, o ANA está presente em mais de 95% dos doentes, independentemente da forma clínica da doença. O anticorpo anticentrómero (ACA) está associado à forma limitada da ES e tem um papel protetor na doença, uma vez que está associado a uma menor incidência de fibrose pulmonar. Por outro lado, o anticorpo anti-topoisomerase-1 (ATA-1), presente em cerca de 20% a 30% dos doentes com ES, está associado à forma difusa da ES, o que indica uma forma mais grave da doença, pior prognóstico e maior mortalidade. Igualmente, o anticorpo antiRNA polimerase III (anti-Pol III) está associado à forma difusa da ES e como tal a pior prognóstico e maior mortalidade.³⁴

Um estudo transversal com 96 doentes demonstrou que, relativamente ao ACA, a sua associação foi positiva com o seguinte: forma limitada de ES; idade mais avançada no momento do diagnóstico; maior tempo de doença; intervalo mais longo entre o aparecimento do FR e o primeiro sintoma não-FR; hipertensão arterial (HTA); e bloqueios de condução cardíaca. A associação foi negativa com fibrose pulmonar e outra patologia restritiva pulmonar. A presença de ATA-1 relacionou-se com as seguintes características: forma difusa da ES; atividade da doença e úlceras digitais. Não foi observada associação com queixas intestinais e HTA. Em relação ao anti-Pol III, este está positivamente associado à forma difusa da ES, à atividade da doença e a sinovite.³⁴

O ATA-1 é específico para ES no entanto só está presente em 20-30% dos casos, o que limita o seu diagnóstico. Uma vez que é mais comum em doentes com a forma difusa de ES, está associado a formas mais graves da doença e a um risco aumentado de envolvimento pulmonar, renal e cardíaco. Os anti-Pol III definem o grupo de doentes de pior prognóstico pois são mais frequentes na forma difusa da ES apresentando com maior frequência um envolvimento cardiorrenal e menores taxas de sobrevida.³⁴

Fenómeno de Raynaud – Tratamento

O principal objetivo do tratamento em doentes com FR é aumentar a vasodilatação e/ou reduzir a vasoconstrição. Em doentes com ES, é igualmente necessário prevenir ou reduzir a lesão vascular e inibir o aumento associado da ativação plaquetária e tendência pró-coagulante.⁶

O tratamento do FRS deve ser baseado numa avaliação clínica detalhada, incluindo a investigação do impacto do FR na qualidade de vida dos doentes. A primeira linha no tratamento, independentemente da etiologia subjacente, consiste na terapia comportamental com alterações

gerais no estilo de vida. A informação do doente sobre a sua patologia e a educação para a saúde são componentes chave no tratamento do FRS.⁷ Evitar a exposição ao frio é a atitude mais eficaz para qualquer causa do FR,⁵ assim como fatores desencadeadores de stress.⁷ Os doentes devem ser aconselhados sobre a importância de deixar de fumar (que promove vasoconstrição) e receber o apoio adequado para parar de fumar.

Se as medidas gerais de estilo de vida forem ineficazes, a terapia medicamentosa é indicada.³⁵

Nos doentes com FRP a utilização de análogos da prostaciclina tem demonstrado benefícios para os doentes. Embora sem evidencia científica demonstrada, o uso de ácido gamalinolénico (óleo de onagra) tem sido associado a uma diminuição dos episódios e da duração dos mesmos.

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) são os mais utilizados como terapia de primeira linha no FRS, mas os efeitos adversos não são incomuns. É recomendável começar com doses de ação baixas por um período mais longo. A nifedipina é o fármaco mais bem estudado da classe dos BCC e demonstrou efeitos positivos na redução da frequência e gravidade dos episódios de FR. Quando os BCC são ineficazes ou não são tolerados, os bloqueadores dos recetores da angiotensina II (ARAs) e α -bloqueadores podem ser uma alternativa, uma vez que também demonstraram bons resultados na redução da frequência e gravidade de episódios de FR. Os inibidores da fosfodiesterase (PDE) são uma adição recente ao tratamento de FR, mostrando-se seguros e benéficos. No entanto, estudos mais longos são necessários para obter resultados consistentes e uma maior margem de segurança.³⁶

Os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) podem ser vantajosos quando os sintomas vasodilatadores não são tolerados com os fármacos acima mencionados.³⁶

Nos casos de FR grave e na presença de UD ativas os prostanoides IV, em particular o iloprost, devem ser usados em primeira instância. O uso de perfusão contínua de 5 dias de iloprost através de uma bomba de infusão permite a diminuição de efeitos secundários, tratando-se de um tratamento útil mais acessível e tolerado pelos doentes. Além disso, esta nova abordagem pode ser feita em regime de ambulatório, reduzindo a hospitalização e os custos. No âmbito da prevenção de UD, o novo antagonista do recetor da endotelina-1, bosentano, demonstrou reduzir o número de recidivas de UD em doentes com ES.³⁶

Se a progressão da doença for refratária aos tratamentos médicos deve ser considerada uma abordagem cirúrgica através de simpatectomia torácica de forma a reduzir a recorrência e gravidade de UD.⁶

Apresentação do Caso Clínico

Doente do sexo feminino, de 53 anos, seguida em consulta de cirurgia vascular com diagnóstico de Esclerose sistêmica forma cutânea limitada. Apresenta predomínio de sintomas cutâneos com episódios recorrentes de FR (desde os 18 anos), esclerodactilia, *puffy fingers*, *pitting* digital e úlceras digitais.

Mantém frequência regular em consultas de seguimento para acompanhamento da evolução do FRS devido a ES de forma a detetar e a tratar precocemente possíveis complicações da doença.

Relativamente a antecedentes relevantes é de referir refluxo gastroesofágico (desde 2009), síndrome ventilatório obstrutivo discreto com diminuição moderada da difusão (em PFR de 2009), dislipidemia (desde 2010), hipovitaminose D (desde 2010) e síndrome depressivo (desde 2011). Não apresenta fatores de risco ocupacionais ou ambientais nem hábitos tabágicos.

Clinicamente é relatado pela doente múltiplos episódios de FR desde os 18 anos mantendo uma clínica de dor, parestesias e alterações assimétricas da cor dos dedos das mãos desde então o que pode ser comprovado ao longo do seguimento em consulta. Não apresenta episódios diários de FR referindo uma maior prevalência no inverno devido à sua exacerbação pelo frio. Esta doente foi também diagnosticada com síndrome depressivo reativo em 2011 devido a situação familiar grave, apresentando desta forma um foco de stress importante constatando-se um agravamento do FR e das suas complicações (UD), nesta altura.

Ao exame físico, verifica-se a presença de esclerodactilia, com espessamento cutâneo de grau 3 na região distal dos dedos da mão direita, grau 2 nos dedos da mão esquerda e proximal da mão direita e na face, grau 1 no antebraço, sem espessamento do tórax (graus de espessamento segundo a escala de Rodnan modificada). Apresenta ainda telangiectasias na face, múltiplos relatos de *pitting* digital, *puffy fingers* e UD em ambas as mãos (Figura 1).



Figura 1 Úlceras Digitais com três meses de evolução

Do ponto de vista laboratorial foi realizado estudo analítico para a abordagem da esclerose sistêmica. O estudo revelou um hemograma normal, funções renal e hepática normais,

velocidade de sedimentação aumentada, proteína C-reativa normal e anticorpo anticentrómero positivo.

Durante o acompanhamento nestas consultas realizou ainda exame sumário de urina, Provas Funcionais Respiratórias (PFR), eletroforese de proteínas, capilaroscopia do leito ungueal, Endoscopia Digestiva Alta (EDA), Raio X torácico, TC torácica, ecocardiograma transtorácico e holter 24h. De salientar as PFR de janeiro de 2017 onde a espirometria e curvas de débito-volume foram sugestivas de obstrução das pequenas vias aéreas e a difusão do CO encontrava-se gravemente diminuída. Na EDA (maio 2017) observava-se esofagite de refluxo grau A, hérnia do hiato e gastropatia eritematosa do antro tendo a biópsia realizada demonstrado a presença de gastrite crónica sem sinais de atividade e sem sinais de infeção por *Helicobacter pylori*. No Raio X torácico foi possível visualizar uma discreta acentuação difusa do retículo pulmonar enquanto que a TC torácica revelou a presença de densificação intersticial difusa, com uma ligeira proeminência justa brônquica a nível central e médio-basal, sem categórico mosaicismo, havendo alguma acentuação interlobular de predomínio periférico, não havendo áreas de padrão exsudativo alveolar, focos condensantes ou lesões expansivas.

A capilaroscopia do leito ungueal demonstrou megacapilares exuberantes e abundantes (Figura 2 – b), microhemorragias (Figura 2 – c), distorção e ramificação dos capilares, com múltiplas áreas avasculares (Figura 2 – d).

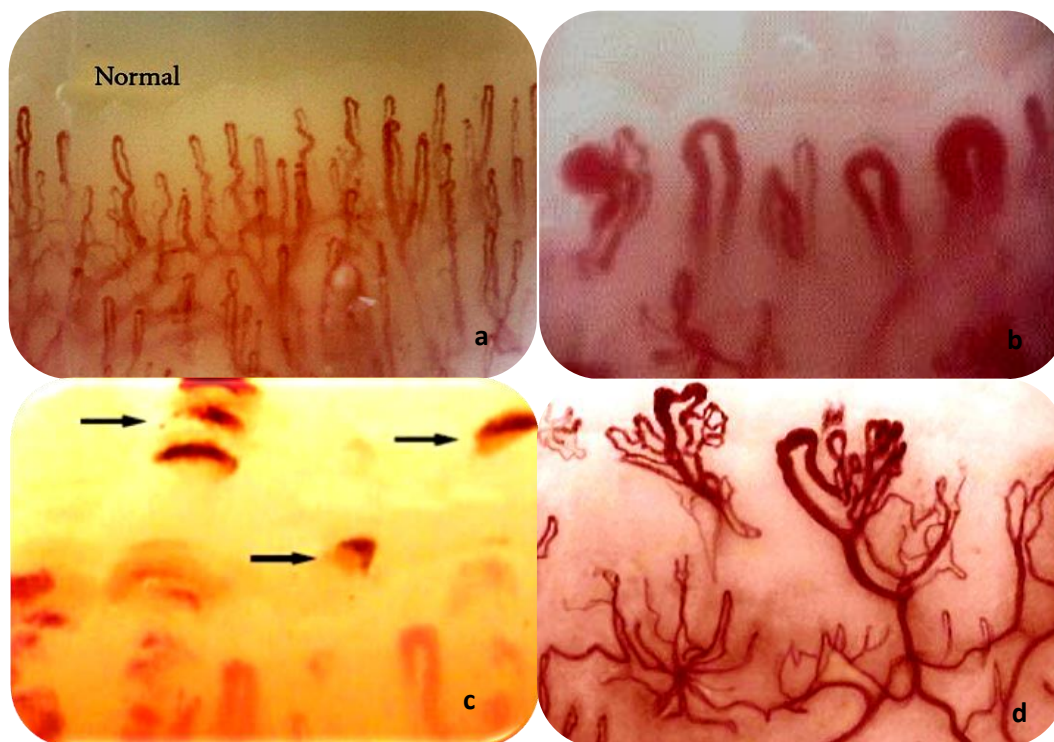


Figura 2 Padrão de capilaroscopia. Normal (a) Capilares dilatados (b) Microhemorragias (c) Distorção capilar e angiogénese (d)

Relativamente à terapêutica, para além do reforço de medidas gerais de proteção do frio e de evitação de stress, esta doente realiza ainda vitamina C (500mg/dia), óleo de onagra (1g tid), nifedipina (30mg/dia), bosentano (125mg bid). Como tratamento de fase aguda de UD realiza bomba de infusão de iloprost, bosentano, antibioterapia e analgesia.

Discussão

Neste caso clínico reporta-se o caso de uma mulher de 53 anos com FR desde os 18 anos. A primeira abordagem a ser realizada é a distinção entre FRP ou FRS. Considerando que esta doente apresenta uma elevada frequência de episódios de FR, dolorosos, assimétricos e associados a alterações estruturais (esclerodactilia, *pitting* digital e UD duas a três vezes por ano) é sugestivo de se tratar de um caso de FRS. No entanto a idade de aparecimento do FR é mais consistente com FRP, uma vez que o FRS tem normalmente um surgimento mais tardio (depois dos 40 anos). Sabemos também que o sexo feminino é o mais afetado relativamente a doenças autoimunes, não sendo a ES exceção. Mas, embora a prevalência de FRS seja superior nas mulheres, é nos homens que se verifica uma maior progressão para UD. Desta forma, ser do sexo masculino pode ser considerado como potencial fator de risco para o desenvolvimento de UD em doentes com FRS.³⁷

O FR pode ser um sinal de alerta importante e precoce da existência de doença microvascular associada. As DTC, e em particular a ES são a patologia secundária mais frequente. A ES é uma doença rara heterogênea do tecido conjuntivo caracterizada por vasculopatia de pequenos vasos, inflamação, produção de autoanticorpos e disfunção dos fibroblastos levando ao aumento da deposição de colagénio.³⁸ A ES pode ser classificada como difusa caracterizada por uma rápida progressão das alterações cutâneas após início do FR, com envolvimento precoce de órgãos internos (pulmonar, cardíaco e renal), ATA-1 positivo, estando associado a pior prognóstico e diminuição da sobrevida global;²⁸ ou limitada, onde o FR poderá ser durante vários anos a única manifestação clínica da doença, podendo preceder o envolvimento cutâneo, cardíaco, pulmonar e digestivo³⁹, esta forma está associada a um espessamento cutâneo acral e a ACA positivo. Os doentes com ES na forma limitada podem pertencer a um subgrupo denominado CREST que se caracteriza por manifestações major de Calcinose, FR, Dismotilidade Esofágica, Esclerodactilia e Telangiectasia.⁴⁰ Assim, a presença de ES na forma limitada apresenta-se como um fator protetor enquanto a forma difusa é um fator de risco para a progressão para UD.

Por estes motivos é importante a investigação da causa de FRS e a sua caracterização. Esta doente apresenta espessamento cutâneo dos dedos com extensão proximal às articulações metacarpofalângicas de ambas as mãos, o qual é critério suficiente para a classificação diagnóstica de ES. Apresentava, ainda espessamento cutâneo dos dedos de ambas as mão, antebraço e face (espessamento cutâneo acral). Para além de esclerodactilia apresenta ainda itens e subitens dos critérios de classificação de ES da ACR-EULAR positivos como *puffy fingers*, *pitting* digital, UD, telangiectasias, FR (neste caso de longa duração tendo precedido todos os

outros sintomas), anormalidades na capilaroscopia e anticorpos anticentrómero positivos. Após os resultados dos restantes exames complementares de diagnóstico pudemos verificar a presença de alterações esofágicas (RGE que pode ter como causa a dismotilidade esofágica). Assim estamos perante um caso comprovado de ES forma limitada e possível CREST (calcinose não verificada ao exame físico, FR presente, possível dismotilidade esofágica, esclerodactilia e telangiectasias comprovadas ao exame físico). A forma difusa da ES devido à sua evolução mais célere de envolvimento sistémico e pior prognóstico pode ser considerada com um fator de risco e preditivo de desenvolvimento de UD e de recidivas.

O rastreio imunoserológico e a capilaroscopia são exames fundamentais na abordagem de todos os doentes com FR.

A irrigação eficaz dos dedos é mantida pelas AAVs que regulam o aumento ou diminuição do fluxo sanguíneo para a pele controlando a temperatura corporal. Ora a eficácia do seu desempenho está dependente da integridade da microvasculatura, a qual se encontra alterada em doentes com ES. Nos estadios iniciais da doença os achados na capilaroscopia são a dilatação dos capilares e a microhemorragia, sendo a perda de capilares e a ramificação dos restantes uma etapa de transição para a doença avançada que é caracterizada por distorção capilar e pela presença de áreas avasculares resultantes da perda de capilares. Esta doente enquadra-se num estadio avançado na capilaroscopia uma vez que apresenta capilares dilatados, microhemorragias, distorção da rede microvascular com áreas de angiogénese e zonas avasculares. Este padrão é um importante fator de risco para o desenvolvimento de UD uma vez que a irrigação útil dos dedos está comprometida.

Após a análise serológica desta doente, os estudos demonstraram apenas títulos aumentados de ACA, o que lhe confere um prognóstico positivo e uma maior probabilidade de melhor qualidade de vida. O ACA está presente em 60% das formas limitadas da ES e em apenas 15% das formas difusas, o que indica um prognóstico mais favorável. Frequentemente estes autoanticorpos estão presentes em fases precoces da ES quando a única manifestação clínica é o FR apresentando desta forma quer um importante valor prognóstico como diagnóstico em conjunto com a clínica de FR e a capilaroscopia. Doentes com ACA positivos têm baixa frequência de doença pulmonar intersticial e envolvimento cardiorrenal, já os ATA-1 e os anti-Pol III são mais comuns na forma difusa de ES estando associados a prognósticos mais sombrios por envolvimento multissistémico. Desta forma a presença de ACA positivos constitui um fator protetor da doença, enquanto que os ATA-1 e os anti-Pol III são importantes fatores de risco de evolução para UD e para a sua recidiva a curto prazo.

Os episódios de FR, nesta doente são despoletados pelo frio ou por períodos de maior stress emocional, não apresentando outros fatores de risco potencialmente modificáveis como

tabagismo, exposição ambiental ou ocupacional (químicos, utilização de ferramentas oscilatórias ou habitar em locais de clima frio, por exemplo).

Deste modo medidas gerais de proteção do frio e evitação de situações potencialmente causadoras de stress são fundamentais para a redução e controlo de episódios de FR. A utilização de ácido gamalinolénico (análogo da prostaciclina) associado à vitamina C (óleo de onagra) e vitamina C apresentam bons resultados na redução do número de episódios de FR e na sua duração, são produtos naturais bem tolerados com raros efeitos laterais.⁴¹ Esta doente está ainda medicada com nifedipina, pela sua ação vasodilatadora, pois doentes sem terapêutica vasodilatadora instituída têm maior risco de desenvolvimento de UD.³⁷ Como forma de manutenção de prevenção de recidivas de UD realiza tratamento com bosentano 125mg bid. Este antagonista dos recetores da endotelina não acelera a recuperação de UD ativas, mas reduz significativamente o número de novas UD e melhora a função das mãos.⁴² No caso de UD ativas o tratamento da fase aguda cursa com a perfusão de iloprost através de bomba de infusão, antibioterapia e analgesia. O iloprost, um análogo da prostaciclina, acelera a resolução das UD e previne o desenvolvimento de novas UD.³⁷

Conclusão

Após esta revisão bibliográfica e discussão do presente caso clínico podemos concluir que o FRS vs FRP é um fator de risco importante para a progressão e o surgimento de complicações como UD. Considerando que a ES é a doença mais comumente associada a FRS concluímos que a forma difusa é aquela que revela um pior prognóstico devido à rápida evolução para complicações quer cutâneas quer sistêmicas com envolvimento de múltiplos órgãos. A forma difusa da ES como causa de FRS assim como o sexo masculino, idade jovem de início dos sintomas, ser fumador, habitação em climas mais frios, exposição ambiental ou ocupacional são importantes fatores de risco e preditivos para o desenvolvimento de UD a curto prazo e para a rápida evolução para hipertensão pulmonar, disfunção esofágica, esclerose cutânea extensa e disfunção cardíaca e renal.

O padrão da capilaroscopia transmite-nos importantes informações relativamente ao grau de envolvimento da microvasculatura digital permitindo a visualização de mudanças do tamanho e da estrutura dos capilares à medida que a doença progride. Este é um exame não invasivo, barato e facilmente reproduzível podendo ser executado periodicamente para vigilância e deteção precoce de alterações capilares. Desta forma a capilaroscopia apresenta-se como um fator preditivo do desenvolvimento de UD uma vez que características por si detetadas como a perda de capilares, a presença de zonas avasculares e distorção vascular são fatores de risco para a diminuição da irrigação da pele dos dedos e consequente hipóxia tecidual levando ao desenvolvimento de UD.

Os autoanticorpos específicos podem contribuir diretamente para a evolução e prognóstico dos doentes com ES uma vez que estes estão associados a manifestações clínicas diferentes de ES. Os ATA-1 e os anti-Pol III estão associados a formas difusas de ES e consequentemente a pior prognóstico e pior qualidade de vida para os doentes afetados já que as complicações cutâneas com evolução para UD e as suas recidivas são mais frequentes. De forma semelhante o envolvimento sistémico de outros órgãos ocorre de uma forma mais célere e mais grave.

Medidas gerais de proteção de fatores de risco potencialmente reversíveis como exposição ao frio, stress emocional e tabagismo devem ser implementadas. Fármacos como vasodilatadores, bosentano e iloprost têm apresentado boa resposta na gestão da evolução de UD ativas e fundamentalmente na prevenção do surgimento de novas UD assim como a sua recidiva.

Estes resultados apresentam uma grande relevância clínica para o acompanhamento para a implementação de estratégias profiláticas de abordagem dos doentes com FRS que ainda não desenvolveram UD ou que se pretende que não apresentem recidivas.

Neste momento são ainda necessários mais estudos para a compreensão da patogénese subjacente ao FR e dos fatores que contribuem para a sua progressão de forma a serem desenvolvidas estratégias de abordagem cada vez mais eficazes na prevenção de complicações que interferem com a qualidade de vida destes doentes.

Anexo I

Poster “Digital Ulcers in Scleroderma: A Challenge in daily clinical practice - Strategy for management and treatment of DUs”

Digital Ulcers in Scleroderma: A Challenge in daily clinical practice - Strategy for management and treatment of DUs

Digital Ulcers (DUs) are a frequent complication of SSC, occurring in 30-50% of patients. They are an important cause of morbidity, impaired hand function or even disability.

In our Centre we have at the moment a total of 21 patients with active digital ulcers undergoing treatment. Considering the clinical burden of the disease there is an unquestionable need for early intervention, and therapies should not only treat the ulcers but also help prevent recurrence of DUs.

The mean age of our patients is 43 years, 11 are female. Six patients have persistent ulcers (Persisting for more than 6 months).

The severity of ulcers varies from simple non-infected ulcers to necrosis of digital finger requiring surgical amputation.



We have defined a treatment strategy in patients with SSC and DUs:

All patients

- Calcium channel blockers (CCBs) or
- Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors

Active Ulcers

- 5 days intravenous prostanoïdes (Iloprost) with a continuous - perfusion ambulatory bomb
- antibiotics and painkillers in active painful ulcers
- Endothelin receptor antagonist (Bosentan) in patients with severe ulcers.
- Surgical procedures like local debridement or partial amputation is done when necessary.

Post-ulcer therapy

- CCBs or
- Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors
- Endothelin receptor antagonist – (Bosentan)
- Physiotherapy



5 patients presented for the first time with DUs. All has SSC diagnosed for more than 5 years. Treatment required was antibiotics, calcium channel blockers (CCBs), intravenous prostanoïdes (Iloprost) with a continuous perfusion ambulatory bomb and endothelin receptor antagonist (Bosentan). Three patients healed the DUs in 2 months with no recurrence of DUs.

2 patients have past history of DUs; all were on drug treatment with vasodilators CCBs or angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. 3 with endothelin receptor antagonist (Bosentan). 4 of these patients developed new very painful and disability DUs; 5 days intravenous prostanoïdes (Iloprost) with a continuous perfusion ambulatory bomb antibiotics and painkillers was begun. One needed local debridement of the DU. All are recovering well and have returned to work.

Three patients developed severe necrosis of distal extremity of fingers: all required partial amputation of fingers, antibiotics, painkillers, hypocoagulation, 5 days intravenous prostanoïdes (Iloprost) and CCBs. Endothelin receptor antagonist (Bosentan) was begun after amputation in two patients. All are recovering satisfactorily.

3 children of 4, 10 and 12 years respectively with SSC and DUs have required treatment with hospitalization: CCBs, 5 days intravenous prostanoïdes (Iloprost), antibiotics and painkillers. One began Endothelin receptor antagonist (Bosentan) - All recovered and have no new ulcers at the moment.

References:

Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. [Giles JT et al. Arthritis Rheum. 2004 Dec;46\(12\):3965-9.](#)

Prevalence, Extent and Outcome of Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis: A Cross-sectional Study. [Giles JT, et al. J Rheumatol. 2005;32\(1\):146-52.](#)

Digital ulcers and disease assessment in scleroderma. [Hosono-Goto Y. Rheumatology \(Oxford\). 2002 Dec;41\(12\):1461-2.](#)

Bosentan reduces the rate of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results from a double-blind trial. [Giles JT, et al. Arthritis Rheum. 2004;46\(12\):3965-9.](#)

Bibliografia

1. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter HP, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum* 2006;54:1974-81.
2. Linnemann B, Erbe M. Raynauds phenomenon - assessment and differential diagnoses. *Vasa* 2015;44:166-77.
3. Hakim A CG, Hap I. *Oxford Handbook of Rheumatology*. 3rd ed. United States: Oxford University Press Inc; 2011:369 - 71.
4. In: Watts R CP, Denton C, Foster H, Isaacs J, Müller-Ladner U, ed. *Oxford Textbook of Rheumatology*. 4 ed: Oxford University Press; 2013.
5. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2016;375:556-65.
6. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8:469-79.
7. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:112-32.
8. McMahan Z WF. Raynaud's phenomenon and digital ischemia: a practical approach to risk stratification, diagnosis and management. *Int J Clin Rheumatol* 2015.
9. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum* 2013;65:1953-62.
10. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun Rev* 2014;13:655-67.
11. Souza E, Muller CS, Horimoto A, et al. Geographic variation as a risk factor for digital ulcers in systemic sclerosis patients: a multicentre registry. *Scand J Rheumatol* 2017;46:288-95.
12. Carpentier PH, Satger B, Poensin D, Maricq HR. Incidence and natural history of Raynaud phenomenon: A long-term follow-up (14 years) of a random sample from the general population. *J Vasc Surg* 2006;44:1023-8.
13. Manetti M GS, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Impaired Angiogenesis in Systemic sclerosis: the emerging role of the antiangiogenic VEGF(165)b splice variant. *Trends in cardiovascular medicine* 2011:204-10.
14. Nietert PJ, Shaftman SR, Silver RM, et al. Raynaud phenomenon and mortality: 20+ years of follow-up of the Charleston Heart Study cohort. *Clin Epidemiol* 2015;7:161-8.
15. Herrick AL. Evidence-based management of Raynaud's phenomenon. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017;9:317-29.
16. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirjak L, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1377-80.
17. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2087-93.

18. Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension* 2007;49:748-60.
19. Rossi P, Granel B, Marziale D, Le Mee F, Frances Y. Endothelial function and hemodynamics in systemic sclerosis. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010;30:453-9.
20. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev* 2007;6:520-3.
21. Manfredi A, Sebastiani M, Carraro V, et al. Prediction risk chart for scleroderma digital ulcers: a composite predictive model based on capillaroscopic, demographic and clinico-serological parameters. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015;59:133-43.
22. Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev* 2015;14:140-52.
23. Bailey SR, Eid AH, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Rho kinase mediates cold-induced constriction of cutaneous arteries: role of alpha2C-adrenoceptor translocation. *Circ Res* 2004;94:1367-74.
24. Smith V, Decuman S, Sulli A, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1636-9.
25. Flavahan NA. Regulation of vascular reactivity in scleroderma: new insights into Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:81-7; vii.
26. Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun* 2014;48-49:60-5.
27. Valdovinos ST, Landry GJ. Raynaud syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014;17:241-6.
28. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47.
29. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Lubatti C, et al. Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy. *Microvasc Res* 2013;90:90-5.
30. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, et al. Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2527-39.
31. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:437-52.
32. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:67-70.
33. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:35-42.
34. Muller Cde S PES, Azevedo VF, Radominski SC, Lima Filho JH. Autoantibody profile and clinical correlation in a group of patients with systemic sclerosis in southern Brazil. *Rev Bras Reumatol* 2011.
35. Hughes M, Ong VH, Anderson ME, et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:2015-24.
36. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327-39.

37. Sunderkotter C, Herrgott I, Bruckner C, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 2009;160:835-43.
38. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1212-6.
39. Seidi M HC. Fenómeno de Raynaud. *Rev Clin Hosp Prof Dr Fernando Fonseca* 2015;3:46-7.
40. Overview and classification of scleroderma disorders. 2016. (Accessed 26.05.2018, 2018, at <https://www.uptodate.com/contents/overview-and-classification-of-scleroderma-disorders#H6>.)
41. Silva I LT, Almeida I, Mansilha A, Almeida R, Vasconcelos C. Fenómeno de Raynaud. *Angiologia e Cirurgia Vascular* 2011;7.
42. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32-8.